МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ Ф

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Примидон ФС**

**Примидон Взамен ГФ X, ст. 331,**

**Primidonum ФС 42-2650-98**

5-Фенил-5-этилдигидропиримидин-4,6(1*H*,5*H*)-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C12H14N2O2 | М.м. 218,25 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % примидона C12H14N2O2 в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте 95 % и ацетоне.

**Подлинность.** *1. ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца примидона.

*2. Спектрофотометрия.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 300 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца примидона (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* 50 мг субстанции растворяют в 5 мл 2 % раствор хромотроповой кислоты натриевой соли, прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты и нагревают; должно появиться сиреневое окрашивание.

*4. Качественная реакция.* К 0,2 г  субстанции прибавляют 0,2 г натрия карбоната безводного, нагревают до расплавления; должен выделяться аммиак, который обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумаги.

**Температура плавления.** От 279 до 284 °C (ОФС «Температура плавления»).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1,36 г калия дигидрофосфата растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до 1,0 л.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* 50,0 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* 1,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора метанолом до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора метанолом до метки.

*Раствор для идентификации пиков.* 5 мг стандартного образца примидона для идентификации пиков (содержит примеси A, B, C, D, E и F) растворяют в метаноле и доводят объем раствора до 5,0 мл тем же растворителем.

Примечание.

Примесь A: 2-фенил-2-этилпропандиамид, CAS 7206-76-0;

Примесь B: 5-фенил-5-этилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион, CAS 50-06-6;

Примесь C: (2*RS*)-2-фенилбутанамид, CAS 90-26-6;

Примесь D: (2*RS*)-2-фенил-2-цианобутанамид, CAS 80544-75-8;

Примесь E: (2*RS*)-2-фенилбутановая кислота, CAS 90-27-7;

Примесь F: 5-фенил-2-[(1*RS*)-1-фенилпропил]-5-этилдигидропиримидин-4,6(1*H*,5*H*)-дион, CAS 1189504-46-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 4,6 см, монолитный октадецилсилильный силикагель для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С |
| Скорость потока | 3,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–1 | 75 | 25 | Изократический |
| 1–6 | 75→40 | 25→60 | Линейный градиент |
| 6–8 | 40 | 60 | Изократический |
| 8–8,5 | 40→75 | 60→25 | Линейный градиент |
| 8,5–10 | 75 | 25 | Изократический |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения и раствор для идентификации пиков.

*Идентификация примесей.* Для идентификации примесей используются хроматограмма раствора для идентификации пиков и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу примидона для идентификации пиков.

*Относительные времена удерживания компонентов*: примидон – 1,0 (около 2,2 мин); примесь А – около 0,5; примесь B – около 1,4; примесь C – около 1,6; примесь D – около 1,75; примесь E – около 2,0; примесь F – около 2,8.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для идентификации пиков разрешение(*R*) между пиками примеси B и примеси C должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь A – 1,5; примесь C – 1,5; примесь D – 1,4; примесь E – 1,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси F должна быть не более трехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой из примесей A, B, C, D, E должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более пятикратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании»). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 2 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», Определение тяжёлых металлов в зольном остатке лекарственных средств). Определение проводят в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор.* Около 60 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примидона.* Около 60 мг (точная навеска) стандартного образца примидона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца примидона на спектрофотометре в максимуме поглощения при 257 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание примидона C12H14N2O2 в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙100∙P∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙100∙(100-W)}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца примидона; |
|  | *a*1 | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца примидона, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание примидона в стандартном образце примидона, %; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение**. В сухом, защищённом от света месте.